



(19)

(11) Publication number:

03048680 A

Generated Document.

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN(21) Application number: **01186331**(51) Int'l. Cl.: **C07D401/12 A61K 31/44**(22) Application date: **18.07.89**

(30) Priority:

(43) Date of application
publication: **01.03.91**(84) Designated contracting
states:(71) Applicant: **YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD**(72) Inventor: **KAWAKITA TAKESHI
SANO MITSUHARU
IKEDA TAKASHI
IWAO EIJI**

(74) Representative:

**(54) ANTIMICROBIAL
AGENT**

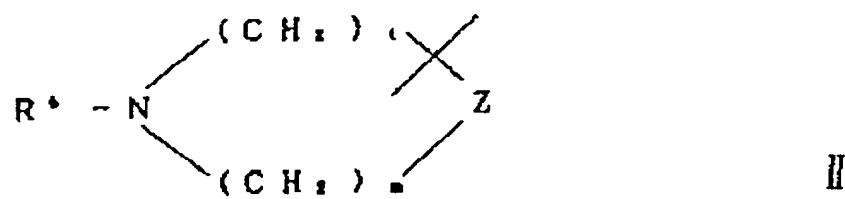
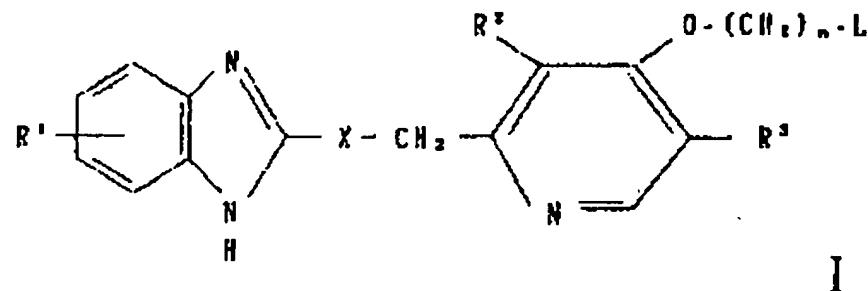
(55) Abstract:

PURPOSE: To obtain an antimicrobial agent containing a compound such as 2-[3-methyl-4-(1-methyl-2-piperidyl)methoxy-2-pyridyl]methylthio-1H-benzimidazole as an active ingredient and effective against a bacterium belonging to the genus *Campylobacter*.

CONSTITUTION: The antimicrobial agent containing a compound expressed by formula I [R1 is H, halogen, alkyl, alkoxy, etc.; X is S, SO or SO₂; R2 and R3 are H, halogen or alkyl; (n) is 0 or 1-8; L is N(R₄)R₅ (R₄ and R₅ are H, alkyl, phenyl, aralkyl, etc., or R₄ and R₅ form heterocycle together with adjacent N), formula II (R₆ is H, alkyl, etc.; Z is methylene, O or S; (l) and (m) are 0-3), etc.] or pharmaceutically permeable salt

thereof. The antimicrobial agent is especially effective against a bacterium belonging to the genus *Campylobacter* which is a gram-negative and slightly aerobic bacterium.

COPYRIGHT: (C)1991,JPO&Japio



(11)

⑨ 日本国特許庁 (JP) ⑩ 特許出願公開
 ⑪ 公開特許公報 (A) 平3-48680

⑤ Int.Cl.
 C 07 D 401/12
 A 61 K 31/44

識別記号 ADZ
 廣内整理番号 7451-4C
 7252-4C

⑥ 公開 平成3年(1991)3月1日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全6頁)

⑦ 発明の名称 抗菌剤

⑧ 特開 平1-186331
 ⑨ 出願 平1(1989)7月18日

⑩ 発明者 川北 武志 大分県中津市中央町1丁目7番8号
 佐野 光春 福岡県宗上郡新吉富村八ツ並276-2
 池田 敬史 大分県中津市大字永添914-2
 岩尾 英治 大分県中津市豊田町12-6
 ⑪ 出願人 吉富製薬株式会社 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号
 ⑫ 代理人 弁理士 高宮城 勝

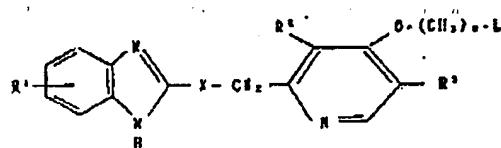
明細書

1. 発明の名称

抗菌剤

2. 专利請求の範囲

(1) 一般式



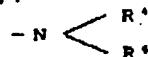
(式中、R¹は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニルまたはハロアルキルを、

XはS、SOまたはSO₂を、

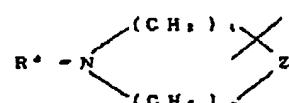
R²、R³は同一または異なる水素、ハロゲンまたはアルキルを、

nは0または1~8個の整数を示し、

しは式:



で表わされる基(ここで、R⁴、R⁵は同一または異なる水素、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニルまたはハロアルキルを示すか、またはR⁴とR⁵とが隣接する窒素原子とともに結合して、複合しててもよい環状基を形成する基を示す...)、式:



で表わされる基(ここで、R⁶は水素、アルキルまたはアシルを、Zはメチレン、醚基または転置アリールを、nは同一または異なる1および1~3の整数を示す...)、または式:



で表わされる基(ここで、R'は水素、アルキル、アリール、置換アリール、アルキル、置換アルキル、アルコキシアルキルを示す...)を示す。)により表わされる化合物またはその製造上許容し

うる塩を含有することを特徴とする抗酸菌。

3. 発明の詳細な説明

(臨床上の利用分野)

本発明は抗酸菌、とりわけキャンピロバクター属細菌に対してより優れた抗菌作用を有する抗菌剤に関する。

(技術的範囲)

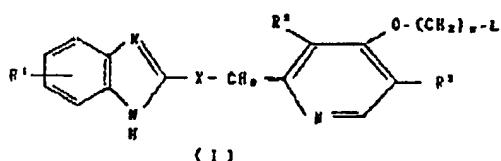
特開平1-6270号、同1-79177号および国際公開W089/00366号の各明細書には胃酸分泌抑制作用を有し、抗潰瘍剤として有用な化合物が開示されている。

(発明が解決しようとする課題)

グラム陰性の嫌好気性細菌であるキャンピロバクター (Campylobacter) 属細菌は家畜に下痢や炎症などを起こす病として発見された。ヒトにおいては細菌性腸炎を起こすものとして *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* などが知られている。一方、1983年、WarreaとMarshallにより、胃炎と *Campylobacter pylori* (キャンピロバクター

研究を重ねてきたところ、従来その胃酸分泌抑制作用に基づいて抗潰瘍剤として知られている前記公報に記載の化合物群が意外にもキャンピロバクター属細菌に対して優れた抗菌作用を有することを見出して本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は一般式



(式中、R¹ は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニルまたはハロアルキルを、

X は S, SO₂ または SO₃⁻ を、

R², R³ は同一または異なる水素、ハロゲンまたはアルキルを、

n は 0 または 1 ～ 8 の整数を示し、

L は式：

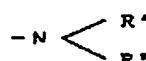
特開平3-48680(2)

・ピロリ-1型菌との関連が報告されて以来、多くの研究、報告がなされてきている。事実、慢性胃炎、および胃・十二指腸潰瘍に合併する前庭部胃炎組織からキャンピロバクター・ピロリ-1が高頻度に検出されている。

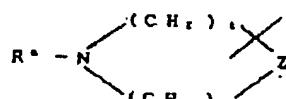
現在のところ、上記病変とキャンピロバクター・ピロリ-1による感染との関連が明らかにされてはいないが、本菌の排除を目的に培養バクテリヤン、オフロキサシンなどの抗生素を患者に投与することが試みられている。しかしながら、培養バクテリヤン投与での除菌効果は 50% であり、また本菌はオフロキサシンに対する耐性を獲得しやすいといわれているように、未だ十分な効果を上げるに至っていない。このような実情から、キャンピロバクター・ピロリ-1による細菌感染の治療に用いる有用な抗菌剤の開発が望まれている。

(課題を解決するための手段)

上記課題を解決するために、本発明者らは種々



で表わされる基（ここで、R⁴, R⁵ は同一または異なる水素、アルキル、フェュル、置換フェニル、アラルキル、置換アラルキル、アシルを示すか、または R⁴ と R⁵ とが隣接する直鎖炭素とともに結合して、結合していてもよい複数環を形成する基を示す。）、式：



で表わされる基（ここで、R⁶ は水素、アルキルまたはアシルを、Z はメチレン、酸素または硫黄を、n は同一または異なる 0 および 1 ～ 3 の整数を示す。）、または式：



で表わされる基（ここで、R⁷ は水素、アルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、置換アラ

特開平3-48680(3)

ルキル、アルコキシアルキルを示す。)を示す。)により変わされる化合物またはその製造上許容しうる基を含有することを特徴とする抗菌剤に関する。

本発明の抗菌剤は特にグラム陰性菌、とりわけ嫌気性細菌、就中キャンピロバクター・ピロリーに代表されるキャンピロバクター属の菌に対して有効である。結って、本発明はヒトを含む哺乳動物の感染症の予防および治療法を提供し、その方法は有効量の一般式(1)により変わされる化合物、またはその製造上許容しうる基を投与することを特徴とする。

本明細書中、ハロゲンとは塩素、臭素、フッ素、ヨウ素を、アルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ベンチル、ヘキシル、オクチル、デシル、ドデシル、オクタデシル、エイコシルなどの炭素数1～20個のアルキルを、アルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソブロボキシ、

はベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルブロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルヘキシル、8-フェヌルオクチルなどのフェニル置換炭素数1～8個のアルキルを、アシルとはアセチル、ブロピオニル、イソブロピオニル、ブチリル、ビバロイル、バレリルなどの炭素数1～5個のアルカノイルまたはベンジイルを、アリールとはフェニル、チフェニルなどを、置換フェニル、置換アリールまたは置換アラルキルの置換基としては1～3個のハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、水酸基、ニトロ、アミノから選ばれる基を、隣接する窒素原子とともに形成される結合していてもよい複素環とは、1-ビロリグニル、ビペリジノ、1-ビペラジニル、4-アルキル-1-ビペラジニル、4-アラルキル-1-ビペラジニル、4-置換アラルキル-1-ビペラジニル、4-アルキル-1-ホモビペラジニル、4-アシル-1-ホモビペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、2-オキ

ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ベンテルオキシ、ヘキシルオキシ、オクテルオキシ、デシルオキシ、ドデシルオキシ、オクタデシルオキシ、エイコシルオキシなどの炭素数1～20個のアルコキシを、アルコキシカルボニルとはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロボニル、シカルボニル、イソブロボキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニル、ベンテルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、オクテルオキシカルボニル、アシルオキシカルボニル、ドデシルオキシカルボニル、オクタデシルオキシカルボニル、エイコシルオキシカルボニルなどの炭素数1～20個のアルコキシカルボニルを、ハロアルキルとはトリフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 3-トリフルオロアロピル、1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルなどの炭素数1～4個のハロアルキルを、アラルキルと

ソ-1-ビロリグニル、2, 4-ジオキソ-1-ビロリグニル、2-オキソ-1-ビペリジニル、イソインドリン-2-エイル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル(これらイソインドリン環および1, 2, 3, 4-テトラヒドロ(イソ)キノリン環上はハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、水酸基、ニトロ、アミノ、オキソから選ばれる1～3個の任意の組合せの置換基によって置換されていてもよい。)などを、アルコキシアルキルとは、メトキシメチル、エトキシメチル、プロボキシメチル、イソブロボキシメチル、ブトキシメチル、イソブトキシメチル、第3級ブトキシメチル、ベンテルオキシメチル、ヘキシルオキシメチル、オクテルオキシメチル、デシルオキシメチル、ドデシルオキシメチル、オクタデシルオキシメチル、エイコシルオキシメチル、2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル、3-ブロボキシプロピル、4-メトキシブチ

9A

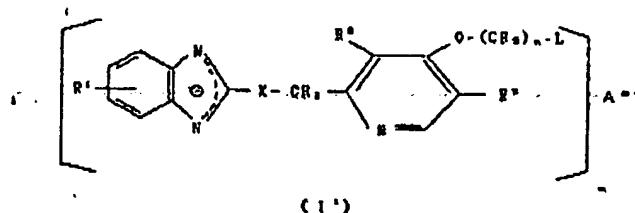
ル、4-イソプロポキシブチルなどを、それぞれ意味する。

- 以下省略 -

特開平3-48680(4)

本発明の一般式(1)の化合物には、¹の異性体が存在しうる。本発明はこれら異性体の1種またはそれら異性体の混合物を含む。

一般式(1)の化合物の製造上許容しうる塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、スマール酸塩、マロン酸塩、リン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩などの酸付加塩および、一般式



(式中、 R^1 は1、2または4であり、 R^2 は H^+ 、 Na^{+} 、 K^{+} 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Tl^{3+} 、 $N^{+}(R)_4$ （ここで、Rは炭素数1～4個のアルキルである）または $C^{+}(NH_3)^+$ を示し、他の各記号は前記

と同様である。】

により表わされる形があげられる。

一般式(1)の化合物は公知の方法、たとえば特開平1-6270号公報、国際公報WO89/00566号公報に記載の方法によって製造することができる。

本発明の化合物としては以下の化合物が例示されるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

- (1) 2-(3-メチル-4-(1-メチル-2-ビペリジル)メトキシ-2-ビリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール
- (2) 2-(3-メチル-4-(3-モルホリノブロボキシ)-2-ビリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール
- (3) 2-(3-メチル-4-(2-ビペリジノエトキシ)-2-ビリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール
- (4) 2-(3-メチル-4-(2-(2-オ

キソ-1-ビロリジニル)エトキシ)-2-ビリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール
(5) 2-(3-メチル-4-(2-モルホリノエトキシ)-2-ビリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール
(6) 2-(3-メチル-4-(3-ビペリジノブロボキシ)-2-ビリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール
(7) 5-メトキシ-2-(3-メチル-4-(2-モルホリノエトキシ)-2-ビリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール
(8) 5-メトキシ-2-(3-メチル-4-(2-(N-ペシジル-N-メチルアミノ)エトキシ)-2-ビリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール
(9) 2-(3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(2-フェニルエチル)アミノ)エトキシ)-2-ビリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール

特開平3-48680(5)

- (10) 2-(3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(3-フェニルプロピル)アミノ)エトキシ-2-ビリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール
 (11) 2-(3-メチル-4-(2-(N-ベンジル-N-エデルアミノ)エトキシ)-2-ビリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール
 (12) 2-(3-メチル-4-(2-(N-ベンジル-N-プロピルアミノ)エトキシ)-2-ビリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール
 (13) 2-(3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(4-メチルベンジル)アミノ)エトキシ)-2-ビリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール
 (14) 2-(3-メチル-4-(2-(N-(4-クロロベンジル)-N-メチルアミノ)エトキシ)-2-ビリジル)メチルチオ-1H-ベ
 キシ)-2-ビリジル)メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール・5マグネシウム塩
 (20) 2-(3-メチル-4-(2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)エトキシ)-2-ビリジル)メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール・5マグネシウム塩
 (21) 2-(3-メチル-4-(2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシ)-2-ビリジル)メチルスルホニル-1H-ベンズイミダゾール
 (22) 2-(3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(4-メチルベンジル)アミノ)エトキシ)-2-ビリジル)メチルスルホニル-1H-ベンズイミダゾール
- (作用および効果)
- 本発明の抗菌剤は、特にグラム陰性菌、とりわけ好気性細菌、臓中キャンピロバクター・ビロリーに代表されるキャンピロバクター属の菌に対
- ンズイミダゾール
 (2-5) 2-(3-メチル-4-(2-(N-(4-プロモベンジル)-N-メチルアミノ)エトキシ)-2-ビリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール
 (16) 2-(3-メチル-4-(2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)エトキシ)-2-ビリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール
 (17) 2-(3-メチル-4-(2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシ)-2-ビリジル)メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール・5マグネシウム塩
 (18) 2-(3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(4-メチルベンジル)アミノ)エトキシ)-2-ビリジル)メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール・5マグネシウム塩
 (19) 2-(3-メチル-4-(2-(N-(4-プロモベンジル)-N-メチルアミノ)エト

して有効である。従って、本発明はヒトを含む哺乳動物の感染症の予防および治療に使用される。

本発明の抗菌剤を、たとえば細菌感染症治療・予防剤として使用する場合には、通常臨床的に許容されうる担体とともに化合物(1)自体(すなわち、置換基)、またはその塩を活性成分として含有する医学的製剤の形態で、賦形剤、担体、溶媒剤、溶解補助剤などの添加剤と混合してカプセル剤、錠剤(被衣錠、フィルムコート錠も含む)、緩和剤、栓剂剤、点滴用剤などの剤型として投与することができる。投与量は経口投与の場合、成人1日当たり約0.1~3.0g/日、好ましくは0.1~1g/日であるが、患者の症状、年齢、耐受性などによって変わりうるものであることは言うまでもない。

実験例

本発明の有効成分のキャンピロバクター・ビロリーに対する試験管内抗菌活性を下記の寒天平板希釈法によって求めた。

5%馬血清を用い、37℃微好気性条件下で72時間培養した試験液をブルセラ・プロスで希釈し、菌数約10⁶個/mLの菌液を作製した。2倍希釈濃度系列の被検化合物を含有した寒天平板上に、ミクロプランターを従用して希釈菌液をスポット接着し、30%二酸化炭素下37℃で2日間培養した後、最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。その結果を第1表に示す。

-以下余白-

特開平3-48680(8)

第 1 表

試験化合物	MIC (μg/ml)
(1)	1.56
(2)	0.39
(3)	1.56
(4)	0.78
(5)	0.012
(6)	3.13
(7)	0.39
(8)	0.39
(9)	0.10
(10)	0.20
(11)	0.028
(12)	0.20
(13)	0.05
(14)	0.025
(15)	0.10
(16)	0.013
(17)	0.025
(18)	0.10
(19)	0.05
(20)	0.012
(21)	0.39
(22)	0.78

以上の薬理データから、本発明化合物は優れた抗菌作用を有し、抗腫瘍などの医薬として有用である。

(実施例)

以下、本発明を製造例、製剤組成例により具体

的に説明するが、本発明は何らこれらに限定されるものではない。

化合物(22)の製造例

2-(3-メチル-4-[(2-(N-メチル-N-(4-メチルベンジル)アミノ)エトキシ)-2-ビリジル]メチルオートキシベンズイミダゾール9.28gをエタノール130mLに溶解し、水酸化ナトリウム4.2g、水6.5mLの溶液を加え、5分間攪拌した後、氷冷しながら5℃以下で8.0gメタクロロ過安息香酸2.6gを加え、同温度で4時間攪拌する。反応終了後、炭酸カリウム水溶液で水洗し、硫酸アグネシウムで乾燥後、減圧乾燥する。残渣をカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(4:2:1)で溶出すると、融点137~139℃(分解)の2-(3-メチル-4-[(2-(N-メチル-N-(4-メチルベンジル)アミノ)エトキシ)-2-ビリジル]メチルスルホニル)-1H-ベンズイミダゾールが得られる。

製剤組成例

栓剂 有効成分5mg含有栓剤は以下の組成により調製される。

化合物(1)	5 mg
コーンスター	1.5 mg
乳糖	5.7 mg
結晶セルロース	4.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	3 mg
	12.0 mg

カプセル剤 有効成分3mg含有カプセル剤は以下の組成により調製される。

化合物(1)	3 mg
コーンスター	3.0 mg
乳糖	6.1 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
	10.0 mg

特許出願人 吉富製薬株式会社

代理人弁理士 高宮雄一